

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-48270

(43) 公開日 平成7年(1995)2月21日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup> A 6 1 K 38/00  A 2 3 L 1/302	識別記号 ADD	庁内整理番号  8314-4C 8314-4C	F I  A 6 1 K 37/ 02 37/ 22	技術表示箇所  ADD
審査請求 未請求 請求項の数28 OL (全 10 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 (22) 出願日 (31) 優先権主張番号 (32) 優先日 (33) 優先権主張国	特願平6-38274 平成6年(1994)3月9日 08/028, 373 1993年3月9日 米国 (US)	(71) 出願人 クリンテック ニュートリション カンパニー アメリカ合衆国、イリノイ州 60015 デ ィアフィールド、スリー パークウェイ ノース、スーツ 500 (72) 発明者 ダーク エイチ、モンターニュ スイス国、シーエイチ-3506 グロスホッ ホステッテン、アイガーベーク 8 (72) 発明者 アーマド レザ カマレイ アメリカ合衆国、イリノイ州 60091、ウ ィルメッテ、イエイル ストリート 901 (74) 代理人 弁理士 松原 伸之 (外2名)
最終頁に続く		

(54) 【発明の名称】 肝患者栄養補給用の即時使用可能組成物

(57) 【要約】

【目的】 肝患者向けの栄養処方箋の作成方法と、肝患者の治療方法を提供する。

【構成】 栄養学上完全で、補助的な又は全面的に経口給食させる上で好適なカロリー密度の高い処方箋を与える組成物が提供される。同組成物は特に栄養補給を必要とする肝患者の必要を満たす上で好適である。現在の肝臓病処方箋とは対照的に、上記組成物は即時使用可能で、再形成と混合を要しない。上記即時使用可能な処方箋は、そのたん白質成分の少なくとも25%を結晶性遊離アミノ酸として含むたん白源を含む。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 再形成を要せず液体形で保存可能な肝患者栄養補給用の即時使用可能組成物において、脂質源と；炭水化物源と；たん白質成分として遊離アミノ酸を少なくとも25%備えるたん白質源と；から成る前記組成物。

【請求項2】 前記たん白質が組成物のカロリー成分のほぼ6～16%を構成し、脂質がカロリー成分のほぼ6～18%を構成し、炭水化物が組成物のカロリー成分のほぼ66～88%を構成する請求項1の組成物。

【請求項3】 たん白質が乳漿を含む請求項1の組成物。

【請求項4】 遊離アミノ酸が多数のたん白質源から構成される請求項1の組成物。

【請求項5】 アミノ酸が40～60%の枝分れ鎖アミノ酸から構成される請求項1の組成物。

【請求項6】 アミノ酸が3%未満の芳香族ならびにアンモニア生成アミノ酸を含む請求項1の組成物。

【請求項7】 全ビタミンが組成物の1500KcalあたりU. S. RDAで少なくとも100%を含む請求項1の組成物。

【請求項8】 脂質源が中鎖トリグリセリドと長鎖脂肪酸の混合物である請求項1の組成物。

【請求項9】 中鎖トリグリセリドと長鎖脂肪酸の比が1：1ないし3：1である請求項8の組成物。

【請求項10】 脂質源がオメガ6ないしオメガ3の脂肪酸が4：1の比を有する請求項1の組成物。

【請求項11】 上記組成が1500Kcalの組成物についてカルシウム、亜リン酸、マグネシウム、銅、イオジン、鉄、および亜鉛についてU. S. RDAの100%を提供する請求項1の組成物。

【請求項12】 上記組成の容量オスモル濃度が少なくとも500mOsm/lである請求項1の組成物。

【請求項13】 遊離アミノ酸がロイシン、イソロイシン、バリン、リシン、アルギニン、プロリン、グルタミン酸、アラニン、トレオニン、ヒスチジン、アスパルチン酸、グリシン、セリン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、シスチンを含む請求項1の組成物。

【請求項14】 患者を栄養補給するための保存性の即時使用可能な液組成物において、その成分の多数が結晶性遊離アミノ酸から成る、組成物のカロリー成分がほぼ6～18%のたん白質と；組成物のカロリー成分がほぼ6～25%の脂質と；組成物のカロリー成分がほぼ66～88%の炭水化物源と；から成る前記液組成物。

【請求項15】 前記たん白質が乳漿を含む請求項14の組成物。

【請求項16】 前記乳漿がほぼ25～40%のたん白源を備える請求項15の組成物。

【請求項17】 前記アミノ酸が40～60%の枝分れ鎖アミノ酸から成る請求項14の組成物。

【請求項18】 前記アミノ酸が3%未満の芳香族およびアンモニア生成アミノ酸から構成される請求項14の組成物。

【請求項19】 遊離アミノ酸がロイシン、イソロイシン、バリン、リシン、アルギニン、プロリン、グルタミン酸、アラニン、トレオニン、ヒスチジン、アスパルチン酸、グリシン、セリン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、およびシスチンを含む請求項14の組成物。

【請求項20】 全ビタミンが組成物の1500KcalについてU. S. RDAで少なくとも100%を含む請求項14の組成物。

【請求項21】 脂質源が中鎖トリグリセリドと長鎖脂肪酸の混合物である請求項14の組成物。

【請求項22】 中鎖トリグリセリドと長鎖脂肪酸の比が1：1ないし3：1である請求項21の組成物。

【請求項23】 前記組成物が組成物150Kcalあたりカルシウム、リン、マグネシウム、銅、イオジン、鉄、および亜鉛についてU. S. RDAの100%を提供する請求項14の組成物。

【請求項24】 保存性のある液状の即時使用可能な栄養製品を作成する方法において、脂質源を提供し；炭水化物源を提供し；結晶性遊離アミノ酸を含むたん白源を提供し；前記たん白源に対して前記多数のたん白源より少ない量であるが脂質と、炭水化物と、たん白源の組合せより成る溶液を安定化するに十分な量の乳漿たん白質を添加する；段階よりなる前記方法。

【請求項25】 肝患者に対して栄養補給する方法において、

肝患者に対して再形成を要しない保存性組成物で以下の規定量から成るものを経口投与する段階からなる方法。その成分の多くが結晶性遊離アミノ酸から成るたん白質を組成物のカロリー成分にして約6～16%；脂質源を組成物のカロリー成分として約6～25%；炭水化物源を組成物のカロリー成分として約66～88%。

【請求項26】 前記組成物が鼻孔経口胃腸給食チューブを介して投与される請求項25の方法。

【請求項27】 前記組成物が患者に飲ませることによって投与される請求項25の方法。

【請求項28】 前記組成物が患者に対する完全な栄養補給を与える請求項25の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は全体として肝臓病患者を治療するための方法と組成物に関する。殊に、本発明は肝臓病患者用に企画された経口組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】肝臓、ならびにその機能の適正さは患者の生存にとって最高の重要性をもっている。殆ど総ての栄養素の代謝を司り数多くの毒素の不活性化化によって第一次的な部位を占めているため、肝臓は身体のもっとも重要な器官の一つとなっている。例えば、肝臓は身体の基本代謝のほぼ20%を受け持っている。

【0003】肝臓は門脈循環から多数のアミノ酸、炭水化物、脂質、ビタミン、ミネラルを抽出する。これらの栄養素は肝臓から抽出されて肝臓内で実行される物質代謝過程全体において、基質又は補因子として使用される。血漿たんぱくの合成と胆汁の分泌とは肝臓により行われる、更に重要な過程である。

【0004】しかし、種々の傷害と病原体のために肝臓は罹病することがある。肝臓病とは一連の急性、慢性の病気を包括する概括的な称呼である。これらの病気は肝炎（ウイルス性と非ウイルス性）、肝硬変（アルコール性と非アルコール性）、肝不全を含む。肝不全は恐らく最も深刻な病気であって肝性脳障害、出血、凝血異常、腹水、黄疸、肝腎症候群を含む一組の複合的な状態を伴うことがある。

【0005】従来、肝臓病を治療するために多くの治療法が医学上考案されてきたが、肝機能と代謝間のパラドキシカルな関係のために肝臓病の治療は複雑かつ困難なものとなっている。全部とはいわないまでも大部分の肝臓病は栄養管理を必要とするか、それに支えられている。栄養管理が最も有益であると考えられている病気はアルコール性と非アルコール性の肝硬変と、閉塞性黄疸、そして状況によっては急性肝不全である。そのような栄養療法の目的は病気と患者によって異なる。その目的は健康の回復を推進するためか、身体に栄養を与えるためか何れかである。

【0006】肝臓病は肝細胞の機能と構造の双方に悪影響を与える。アルコール性肝硬変のような慢性状態で毒物にさらすと肝臓の門脈周囲領域の炎症を促進させる。その結果、線維症が進み、その進展が大きくなると小管が閉塞することになる。局所灌流が不十分な結果、肝細胞の変性が生ずることになる。

【0007】十分な循環を回復しようとして門脈圧亢進が進む。血液が門脈体静脈でシャントされるため慢性的な門脈圧亢進が発生するためである。以上の肝臓病の深刻な合併症はその多くがこの事態によって起こるものである。

【0008】門脈体静脈のシャントのため、多くの物質、例えば、アミノ酸、脂肪酸、アンモニアその他は肝臓を迂回することになる。これらの物質はその後神経系統に氾濫する。門脈体静脈シャントの結果、静脈瘤の変化や脳障害を含む多くの臨床的特徴が発生する。

【0009】多くの特殊な代謝障害は肝臓病と関係している。このことは特に慢性的性格の肝臓病についてあてはまることである。そのような障害は血漿グルカゴンの

増加、インスリン過剰、血漿エピネフリンとコルチソルの増加、肝臓と筋肉の保存炭水化物の減少、糖新生の加速化、低血糖、高アンモニア血症、血漿芳香族アミノ酸の増加、血漿メチオニン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジンの増加、および血漿の枝分れ鎖アミノ酸の減少を包含する。

【0010】従来より、大部分は代謝をベースとする一連の仮設が肝性脳障害の病因に関して提唱されている。例えば、窒素（アンモニア）生成過多と擬似神経伝達物質の蓄積が可能性のある原因であると提唱されている。

【0011】一連の栄養素処方箋がこれまで肝臓病患者用に考案されているが、出願人の見解によればそれらの処方箋の何れも完全に満足ゆく効果を与えるものではない。そのような処方箋にはアミンエイド（登録商標；ケンダル・マクグロー）と、トラヴァソープ（登録商標；クリンテック・ニュートリション・カンパニー）がある。

【0012】これらの処方箋の欠点の一つはそれらがすぐに使用できないことである。むしろ、それらは使用前に混合して再形成しなければならない粉末状のものである。混合を要する粉末は殺菌、手間、時間を考慮しなければならないという欠点をつくりだす。

【0013】粉末に対してすぐ使用可能な処方箋が望ましく非常に期待されるところであるが、それを作成しようとするれば幾つかの困難がある。それらの困難は、出願人の信ずる限り、実行可能ですぐ使用可能な肝臓病の経口処方箋を作成することを妨げてきた。それらの困難には結晶性遊離アミノ酸を含む溶液の不安定さが含まれる。

【0014】従って、肝臓病患者向けの改良された栄養素処方箋に対する必要が存在する。

【0015】

【課題を解決するための手段】本発明は特に肝臓病患者向けの、すぐ使用可能な経口組成物を提供することをその一部として含む。同組成は栄養上完全で、カロリー密度が高い処方箋で補助的又は全体的な経口給食として使用する上で好適である。上記組成は特に栄養を補給する必要のある肝臓病患者の要件を満たす上で向いている。現在の肝臓病処方箋とは対照的に同組成は即座に使用でき、再形成と混合を必要としない。

【0016】この目的のため、本発明はその総たん白質成分の少なくとも25%を結晶性遊離アミノ酸として含むたん白源を含む即時使用可能な処方箋を提供する。特に、たん白源の多くは結晶性遊離アミノ酸として、即ち、50%以上存在することが望ましい。一例では、たん白質のほぼ75%が結晶性遊離アミノ酸として与えられる。

【0017】一例では、上記組成はカロリーの6~16%をたん白質として、約6~8%を炭水化物として、更に約6~18%を脂質として含む。更に、上記組

10

20

30

40

50

成は1000ml(1500Kcal)の製品中ビタミンとミネラル量が米国RDAの100%を満たすか、それを上廻ることが望ましい。

【0018】特に、たん白質は結晶性遊離アミノ酸と高品質乳漿たん白質を組合わせた形で与えることが望ましい。アミノ酸の組合せは分枝アミノ酸が豊富で(全アミノ酸含有量の約40~60%)、芳香族およびアンモニア生成アミノ酸が少ない(全アミノ酸含有量の3%未満とすることが望ましい)ようにすることが望ましい。一例では炭水化物は消化容易なマルトデキストリンと澱粉の形で供給する。一例では、脂質は中鎖トリグリセリド(脂質源の約50~75%)と、カノーラ油、コーンオイル、および大豆レシチンの混合物として供給する。上記脂質源はまた、必須脂肪酸をバランスよく供給したものを吸収容易で酸化可能な脂質源の形で供給する。

【0019】一例では上記脂質源はオメガ6~オメガ3の脂肪酸の比がほぼ4:1とする。特に、上記組成はグルテンが無く、ナトリウム量が少ない。

【0020】本発明はまた、肝臓病患者向けの栄養処方箋の作成方法と共に、肝臓病患者の治療方法を提供するものでもある。

【0021】更に、本発明の利点は、オメガー6とオメガー3族の療法を活用し代謝する改良された組成を提供するものである。

【0022】本発明の利点はそれが特に肝臓病患者向けの即時使用可能な経口食事を提供できることである。

【0023】本発明の利点は、本発明の組成が特に肝臓病患者という要件を満たすように与えられている点である。

【0024】更に、本発明の利点は、その成分の50%以上を結晶性の遊離アミノ酸として含むたん白質成分を含む安定的で即時使用可能な処方箋を提供することができることである。

【0025】更に本発明の利点は、本発明の組成が栄養学的な要件を満たし、筋肉の代謝を促進しアンモニア生成を最小限にするがたん白質不耐症の人々に対する摂取量を制限するように企画したたん白質成分を提供することである。

【0026】更に、本発明の利点は、それが消化容易で吸収性のよい炭水化物を含む組成を提供する点である。

【0027】本発明のもう一つの利点は、一例において上記組成がラクトースを欠き、ラクトース不耐症の症候をつくりだす危険を除去できる点である。

【0028】更に、本発明の利点は吸収性がよく酸化容易なカロリー源である中鎖トリグリセリドをその一部として提供することである。

【0029】更に、本発明の利点は、上記組成がビタミンとミネラルについて米国RDAの少なくとも100%を提供することである。

【0030】更に、本発明の利点は上記組成が大部分の

患者のストレスにより増進された必要を満たすことができる点である。

【0031】本発明は特に肝臓病患者向けに企画した経口組成物を提供する。

【0032】同組成は栄養学上完全で、カロリー密度が高く、チューブによっても経口的にも補助的又は全面的に経口給食する上で好適である。上記組成は特に栄養を補給する必要がある肝臓病患者の要件を満たすように適合させている。

【0033】現在の肝臓病処方箋とは対照的に、本組成は即時に使用可能である。本製品は保存性がよいため、患者や保健開業医に対して粉末の形では提供されない。従って、本組成は患者や保健開業医による再形成を要しない。上記組成は即時使用可能ではあるが、なお栄養学上完全な肝臓病組成物として使用するに十分な結晶性遊離アミノ酸を提供することができる。

【0034】一例では上記組成はたん白質源として約6~16%のカロリーと、炭水化物源として約66~88%のカロリーと、脂質源として約6~18%のカロリーを含む。好適例では上記組成はたん白質として約11%のカロリーと、炭水化物として約77%のカロリーと、脂質としてほぼ12%から構成する。上記組成は肝臓病患者の必要を満たすように適合してある。従来技術の項で述べたように、これらの患者は一連の障害を蒙る恐れがある。

【0035】殆ど全ての栄養素の代謝に果たす肝臓の基本的役割のために、肝臓病は栄養状態を容易に危険にさらす恐れがある。従って、肝臓病患者においては栄養不足が一般的である。深刻な肝臓病を伴うアルコール性肝硬変について、従来よりそのような患者の10~100%が栄養不足であると見積もられている。マクルーシュ外、肝臓病評価における栄養状態、栄養不足の発生と機構(肝臓病における代謝と栄養、E.ホルム外(編)1984, P5-15)を参照されたい。この栄養不足は食欲不振、栄養吸収不足、消化不良、食物摂取量の低下、そして恐らくエネルギー消費の増加の結果として発展するものである。

【0036】肝臓病患者で特に栄養不足の者について吸収不足もしばしば起きる。脂肪の吸収不足がよく見られ、ある調査では、13事例の栄養不足による肝硬変のうち8事例が脂肪吸収不足であることが実証されている。(ロミ外、肝臓病患者における吸収不足と栄養学的異常 イタリア胃腸病学誌、1990;22:118-123)。

【0037】本発明の肝臓病組成物はたん白質合成をサポートするために十分なエネルギー摂取を可能とすることがある。エネルギー摂取量が不適切であると、エネルギー需要を支えるためにアミノ酸が使用されることになろう。逆に、カロリー摂取量が多すぎると、肝臓内に脂肪が蓄積されることになる。本発明の組成は正常な栄養

状態を提供し、肝細胞の再生をサポートするものである。

【0038】大抵の安定した肝硬変患者はたん白質とアミノ酸を消化吸収する上で明白な問題を有していないけれども、調査はそのような患者の血漿アミノ酸の分布障害を報告している。モルガン外、肝臓病における血漿アミノ酸パターン（ガット 1982；23：362-370）を参照されたい。本報告はアミノ酸の組成活用の変化を示唆している。例えば、肝臓病患者の血漿のロイシン、イソロイシン、及びバリン濃度レベルは低い。更に、メチオニンと芳香族アミノ酸、即ち、トリプトファン、チロシン、フェニルアラニンの濃度は高い。本発明の組成は特にこれらの異常を是正するように適合されている。

【0039】本発明の組成はカロリー成分で組成物6～16%をたん白質として提供する。好適例ではカロリー成分で組成11%がたん白質又はリットルあたり40gのたん白質（1500Kcal）として提供される。

【0040】本発明によれば、たん白質は少なくとも25%、特に50%の結晶性遊離アミノ酸から成る。好適例ではたん白質の殆ど75%が結晶性遊離アミノ酸である。たん白質のほぼ20～25%を乳漿その他のたん白質として提供することにより十分に安定的で遊離アミノ酸の豊富なたん白質源が得られることが判った。

【0041】たん白質は特殊な必須及び可欠アミノ酸と乳漿たん白質の混合物として提供することが望ましい。アミノ酸分布は枝分かれ鎖アミノ酸が特に約40～60%と豊富で（50%が最も望ましい）、アンモノテル（ammonotelic）アミノ酸を低く（3%）することにより肝臓病に関係するアミノ酸障害を相殺している。全たん白質成分は栄養学的要件を満たし、筋肉の同化作用を促進し、アンモニア生成を最小限にするが、たん白質不耐症の人々に対する摂取量を制限するように企図している。

【0042】濃縮分枝アミノ酸の使用は特に肝性脳障害の治療に関して有利である。分枝アミノ酸はその他の療法から、又はそれと相俟って回復を促進し、そのような治療効果を高めることができるものと考えられる。更に、分枝アミノ酸は異化作用を低め、肝臓たん白質と筋肉たん白質の合成を高め、筋肉組織のエネルギー基質として作用できる。分枝アミノ酸を基質として与えるとアンモニア生成も少なくすることができる。更に、分枝アミノ酸は窒素のバランスを向上させることができる。

【0043】脳障害の期間中、身体貯蔵量を維持するために要する量以下のたん白質制限量が処方されることが多い（日あたりkgあたり、0.8グラム未満のたん白質）。しかし、このため窒素バランスは否定的となり、やせた身体の体重は更に失われ、最終的に栄養状態、そして恐らく病状は更に悪化することが多い。従って、本発明によれば、たん白質摂取量は否定的な臨床的な結果

が最小限となるような最適な飽和度を得るように慎重に要件に合致させている。アミノ酸分布はたん白質要件を満たしアミノ酸代謝における病気関連の変化を是正するように適合させている。

【0044】肝臓病患者の主要な代謝欠陥の一つはグルコース不耐症である。そのような患者ではグルカゴン、遊離脂肪酸、成長ホルモンの上昇が共通して観察され、高いインスリンレベルを維持し、グルコース不耐症を悪化させる働きがある。

10 【0045】本発明の組成は炭水化物としてカロリー成分の約66～88%を提供する。好適例では同組成はカロリーの77%を提供する。即ち、リットルあたり炭水化物の290g（1500Kcal）が提供される。好適例では、炭水化物はマルトデキストリンと変性コーンスターチの形で提供される。これらは消化容易で吸収が良い。

【0046】更に、上記組成は殆どラクトースが無い。このため、肝臓病患者がラクトース不耐症の症状を進展させる危険が取り除かれる。

20 【0047】脂質成分に関して、肝臓病患者における脂質代謝の一次的障害は脂質の吸収不足である。脂肪の吸収不足の原因は肝臓病の性格と深刻さによまちまちである。非アルコール性肝硬変は通常の消化管組織を示すが、アルコール性肝硬変は空腸損傷の証拠を示す。両方の被験者集団とも胆汁酸塩の合成の低下が見られがちであるが、それもまた脂肪の吸収不足に与かることになる。

30 【0048】一例では本発明の組成は、脂質としてカロリーの約6～18%を与える。しかし、上記組成は脂質としてカロリーの25%までを与えることができよう。好適例では、上記組成はカロリー成分の12%、即ちリットルあたり21gの脂質（1500Kcal）を脂質の形で提供する。好適例では脂質成分は中鎖トリグリセリドオイルと長鎖脂肪酸のブレンドから構成する。

【0049】中鎖トリグリセリドと長鎖トリグリセリドのブレンドは1：1ないし3：1の比とすることが望ましい。好適例では、中鎖トリグリセリドオイルと長鎖脂肪酸の65：34の比のブレンドが提供される。

40 【0050】中鎖トリグリセリドは吸収性が良く、酸化容易なカロリー源である。出願人の考えるに、中鎖トリグリセリドを長鎖脂肪酸と置換すると患者によっては脂肪便を飽和すると考えられる。一連の肝臓病患者（少なくとも10%と考えられる）では脂肪便が深刻である。

【0051】必須脂肪酸を提供するために、一例ではカノーラ油、乳脂、コーンオイル、および（又は）大豆レシチンを与える。リノール酸とリノレン酸は3：1～5：1の割合で与えることが望ましいが、最も望ましいのは4：1の場合である。

50 【0052】肝臓病患者はビタミン栄養状態の変則さを示すのが普通である。しかし、肝臓病患者のビタミンとミネラル状態を評価することは非常に困難である。一般

に使用される血漿測定値は門脈体静脈のシャントと肝細胞退化により深刻な変化を蒙る。内蔵たん白質の合成機能の低下もまた、血漿のビタミン濃度に影響を与えるから、肝臓病患者のビタミン・ミネラル不足の深刻さを正確に特徴づけることは困難である。

【0053】しかし、肝臓病患者において最適以下のビタミン栄養状態が一般的であることは明らかである。一般的にいて、リボクラビン、ニコチンアミド、パントテン酸、ビタミンB16、B12、およびビタミンAの肝臓貯蔵量は使い尽くされることが多い。レーヴィ外、

ビタミンと肝障害 (Am. J. Clin. Nutr., 1970; 23: 493-499) を参照されたい。脂溶性ビタミン全体の吸収も肝臓病により悪影響を受ける。

【0054】ビタミンAの状態は肝臓病で損なわれることが多く、病気の深刻さとタイプはその重大さの重要な決定要素である。

【0055】胆汁酸不足に伴う脂肪吸収不足もまたビタミンAの欠乏を押し進める働きがある。

【0056】通常、ビタミンD3は肝組織に搬送される。肝臓内でビタミンD3は25-ヒドロキシビタミンD3に変換される。ビタミンの活性形態(1, 25-ヒドロキシビタミンD3)は肝臓内で発生する水酸化段階によるものである。肝臓病は肝臓からの25-ヒドロキシビタミンD3の搬出を損なう。ヘプナーG. 外 肝硬変患者におけるビタミンD代謝の異常 (Am. J. Dig. Dis., 1976; 21: 527-535) を参照されたい。従って、肝臓病患者は正常な血清ビタミンDレベルを有するが、組織貯蔵量は少なくなっている恐れがある。同様にして、ビタミンEの状態も肝臓病により悪化する。これは吸収不足と胆汁分泌量の低下した患者について特にあてはまる。ビタミンKの状態も悪化する。これは吸収不足と胆汁うつ滞の両方によるものである。特に、ピリドキシン、チアミン、葉酸塩、リボフラビン、ビタミンB12の場合には水溶性ビタミンの栄養状態も同様に阻害される。葉酸塩不足は肝臓病患者、殊にアルコール性肝硬変患者の場合に最も一般的に見られる異常である。臨床的には葉酸塩摂取量が正常以下である結果、3~6週間して貧血が発生する。慢性的肝臓病ではビタミンB12の不足も発生する恐れがある。肝患者ではミネラルの栄養状態も異常である。肝臓酵素は補助因子として一連の微量元素、即ち、亜鉛、銅、ニッケル、セレン、クロム、コバルトを必要とする。肝硬変はこれらミネラルの肝臓貯蔵量、特に亜鉛と銅をたやすく使い尽くしてしまう。それらの欠乏と消費は組織の修復\*

#### 組成

たん白質 (N×5.8)	g
炭水化物	g
脂肪	g

\*を遅らせ、神経組織の変則を来すことになる。

【0057】低ナトリウム症は肝硬変患者において比較的一般的に見られる症状である。この状態は体液遊離を生み出す体内のナトリウムプール全体の増加と相俟って進行する。ナトリウム過多はアルドステロン生成の増加から生ずるように思われる。ナトリウム摂取量を減らして腹水と浮腫を減らすことが必要である。

【0058】低カリウム血症は肝硬変患者の間によく見られる症状である。適切に管理しない場合は、低カリウム血性アルカローシスが進行し、肝性脳障害が進行もしくは悪化する恐れがある。従って、他のミネラルに対するカルシウムの食摂取量をコントロールすることが肝要である。

【0059】肝臓病のため、カルシウム、亜リン酸、およびマグネシウムの貯蔵も消費される。この消費は一連の障害、例えば、代謝性骨病と結びつく恐れがある。

【0060】本発明は1500 Kcal (1000 ml) 中にビタミンCを除いて全ビタミンにつき少なくともU. S. RDAによる100%を提供することが望ましい。ビタミンCは大抵の患者のストレスにより増加された必要に応ずるためにU. S. RDAの少なくとも150%で提供する。

【0061】更に、上記組成はU. S. RDAで100%のカルシウム、リン、マグネシウム、銅、イオジン、鉄、亜鉛を1500 Kcal (1000ミリメートル) で提供する。好適例では1500 Kcal あたりほぼ4ミリグラムの濃度のマンガンを提供する。更に、上記組成は1500 Kcal あたりほぼ400 mgのコリンを与えることも望ましい。

【0062】更に、250 mlあたりほぼ80ミリグラムのナトリウム、330ミリグラムのカルシウム、および375ミリグラムの塩化物を与える。これらの濃度によって電解液管理上の融通性が得られる。

【0063】肝患者のタウリンとカルニチンの割合の要件については殆ど知られていない。タウリン貯蔵量は吸収不足症候を有する患者については抑えられていることが判った。更に、肝不全はタウリン合成を損なうことが知られている。肝機能が異常であるときにはカルニチンの生合成も低下する。本発明の組成は1500 Kcalあたりほぼ120 mgのタウリンと120 mgのカルニチンを与えることが望ましい。

【0064】例えば、本発明の組成例を以下に示すが、それに限定されるものではない。

【0065】

1000 ml
40.00
290.00
21.20

11		
ミネラル	g	8.00
水分	g	761.60
エネルギー	Kcal	1500.00
	KJ	6280.00
ビタミンA	IU	5000.00
	mcg RE	1500.00
ビタミンD	IU	400.00
	mcg	10.00
ビタミンE	IU	30.00
ビタミンK	mcg	120.00
ビタミンC	mg	96.00
チアミン (B1)	mg	1.52
リボフラビン (B2)	mg	1.72
ニコチン酸 (PP)	mg	20.00
ビタミン (B6)	mg	2.00
葉酸	mcg	400.00
パントテン酸	mg	10.00
ビタミンB12	mcg	6.00
ビオチン	mcg	300.00
コリン	mg	400.00
タウリン	mg	120.00
L-カルチニン	mg	120.00
ナトリウム	mg	320.00
カリウム	mg	1320.00
塩化物	mg	1500.00
カルシウム	mg	1000.00
リン	mg	1000.00
マグネシウム	mg	400.00
銅	mg	2.00
イオジン	mcg	152.00
鉄	mg	18.00
マンガン	mg	4.00
亜鉛	mg	15.20

密度-1125g/リットル

pH6.8

脂肪組成

		1000ml
全脂肪	g	21.2
MCT	g	13.76
カノラ油	g	4.18
コーンオイル	g	1.12
乳脂	g	1.12
レシチン	g	1.12
リノレン酸	g	1.58
ビタミンE	IU	30

ビタミンE:リノレン酸-1g IU/gm

脂肪組成率

MCT	66%	(脂肪からのエネルギー 63%)
カノラ油	19%	(脂肪からのエネルギー 20%)
コーンオイル	5%	(脂肪からのエネルギー 5.5%)

(8)

特開平7-48270

13		14			
乳脂	5 %	(脂肪からのエネルギー	5. 5 %)		
レシチン	5 %	(脂肪からのエネルギー	6 %)		
全体	100 %	全体	100 %		
脂肪酸組成 (標準値から計算)					
脂肪酸組成	標準値からの計算				
	脂肪酸全体の割合	g／リットル			
<u>飽和</u>					
酪酸	(C <sub>4</sub> : 0)	0. 1 3	0. 0 3		
カプロン酸	(C <sub>6</sub> : 0)	0. 7 2	0. 1 4		
カプリル酸	(C <sub>8</sub> : 0)	3 8. 3 6	7. 4 2		
カプリン酸	(C <sub>10</sub> : 0)	2 7. 0 2	5. 2 3		
ラウリン酸	(C <sub>12</sub> : 0)	1. 4 3	0. 2 8		
ミリスチン酸	(C <sub>14</sub> : 0)	0. 4 7	0. 0 9		
パルミチン酸	(C <sub>16</sub> : 0)	2. 8 0	0. 5 4		
ステアリン酸	(C <sub>18</sub> : 0)	<u>1. 1 6</u>	<u>0. 2 2</u>		
飽和総量		7 2. 0 9	1 3. 9 5		
<u>不飽和</u>					
パルミトレイン酸	(C <sub>18</sub> : 1)	0. 2 5	0. 0 5		
オレイン酸	(C <sub>18</sub> : 1)	1 6. 7 4	3. 2 4		
リノール酸	(C <sub>18</sub> : 2)	8. 3 8	1. 6 2		
リノレン酸	(C <sub>18</sub> : 3)	2. 1 6	0. 4 2		
エルカ酸	(C <sub>22</sub> : 1)	<u>0. 4 0</u>	<u>0. 0 8</u>		
不飽和総量		2 7. 9 3	5. 4 1		
<u>たん白質組成</u>					
たん白質源	遊離アミノ酸	7 7 %			
	乳酸たん白質	2 3 %			
窒素／エネルギー比		1 : 2 1 7			
窒素／非たん白質エネルギー比 (g N／Kcal )		1 : 1 9 4			
<u>アミノ酸組成</u>					
	100 Kcal	1500 Kcal	250m l	1000m l	
Ｌ－ロイシン	g m	0.62	9.32	2.33	9.32
Ｌ－イソロイシン	g m	0.51	7.72	1.93	7.72
Ｌ－バリン	g m	0.41	6.20	1.55	6.20
Ｌ－ルイシン	g m	0.33	5.00	1.25	5.00
Ｌ－アルギニン	g m	0.32	4.80	1.20	4.80
Ｌ－プロリン	g m	0.17	2.48	0.62	2.48
Ｌ－グルタミン酸	g m	0.14	2.08	0.52	2.08
Ｌ－アラニン	g m	0.13	1.88	0.47	1.88
Ｌ－トレニオン	g m	0.10	1.52	0.38	1.52
Ｌ－ヒストジン	g m	0.10	1.44	0.36	1.44
Ｌ－アスパリン酸	g m	0.07	1.04	0.26	1.04
Ｌ－グリシン	g m	0.05	0.76	0.19	0.76
Ｌ－セリン	g m	0.04	0.64	0.16	0.64
Ｌ－メチオニン	g m	0.04	0.56	0.14	0.56
Ｌ－フェニルアラニン	g m	0.03	0.40	0.10	0.40
Ｌ－チロシン	g m	0.02	0.32	0.08	0.32
Ｌ－トリプトフェン	g m	0.02	0.24	0.06	0.24
Ｌ－シスチン	g m	0.01	0.16	0.04	0.16
<u>主要ミネラル</u>					
	100 Kcal	1500 Kcal	250m l	1000m l	



15					16
ナトリウム	mg	21.33	320.00	80.00	320.00
	mmol	0.93	13.92	3.48	13.92
カリウム	mg	88.00	1320.00	330.00	1320.00
	mmol	2.25	33.76	8.44	33.76
塩化物	mg	100.00	1500.00	375.00	1500.00
	mmol	2.82	42.32	10.58	42.32
カルシウム	mg	66.67	1000.00	250.00	1000.00
	mmol	1.67	25.00	6.25	25.00
リン	mg	66.67	1000.00	250.00	1000.00
	mmol	2.15	32.24	8.06	32.24
マグネシウム	mg	26.67	400.00	100.00	400.00
	mmol	1.10	16.44	4.11	16.44
塩基過剰1)	mmol	0.36	5.36	1.34	5.36
腎臓溶質負荷量2)	mOsm	21.20	318.00	29.50	318.00

## 電解液比

Na/K (3) : 0.4

(Na+K)/Cl (3) : 1.1

Ca/P (4) : 1.0

## 容量オスモル濃度

容量オスモル濃度 525, mOsm/l

重量オスモル濃度 690, mOsm/Kg H<sub>2</sub>O

以上の液体食餌の容量オスモル濃度は重要である。高浸透性の食餌は、経口給食による患者にとってコレラや腸の不快の原因であるから、初めに高浸透圧処方箋を希釈して与え、ゆるやかに最大の強度まで増加してゆく必要がある。患者が全快食餌をとっていない場合には、患者はそのエネルギーも、たん白質、ミネラル、ビタミンの必要も満たしていない。また、高浸透圧食が胃腸管に有害な影響を及ぼす証拠も存在する。

【0066】上記組成の容量オスモル濃度は少なくとも 500mOsm/リットルであることが望ましいが、好適例では525mOsm/リットル(690mOsm/Kg水)である。これは血清の場合に浸透性が高く(容量オスモル濃度260-280mOsm/ml、重量オスモル濃度280-300mosmol/Kg水)で、何らの問題も引き起こすものとは考えられない。

【0067】

【発明の効果】本発明は、肝臓病患者向けの栄養処方箋の作成方法と共に、肝臓病患者の治療方法を提供するものでもある。

【0068】更に、本発明の利点は、オメガー6とオメガー3族の療法を活用し代謝する改良された組成を提供するものである。

【0069】本発明の利点はそれが特に肝臓病患者向けの即時使用可能な経口食事を提供できることである。

【0070】本発明の利点は、本発明の組成が特に肝臓

病患者という要件を満たすように与えられている点である。

【0071】更に、本発明の利点は、その成分の50%以上を結晶性の遊離アミノ酸として含むたん白質成分を含む安定的で即時使用可能な処方箋を提供することができることである。

【0072】更に本発明の利点は、本発明の組成が栄養学的な要件を満たし、筋肉の代謝を促進しアンモニア生成を最小限にするがたん白質不耐症の人々に対する摂取量を制限するように企画したたん白質成分を提供することである。

【0073】更に、本発明の利点は、それが消化容易で吸収性のよい炭水化物を含む組成を提供する点である。

【0074】本発明のもう一つの利点は、一例において上記組成がラクトースを欠き、ラクトース不耐症の症候をつくりだす危険を除去できる点である。

【0075】更に、本発明の利点は吸収性がよく酸化容易なカロリー源である中鎖トリグリセリドをその一部として提供することである。

【0076】更に、本発明の利点は、上記組成がビタミンとミネラルについて米国RDAの少なくとも100%を提供することである。

【0077】更に、本発明の利点は上記組成が大部分の患者のストレスにより増進された必要を満たすことができる点である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
--------------------------	------	--------	-----	--------

A 2 3 L 1/305				
---------------	--	--	--	--

A 6 1 K 31/70		9454-4C		
---------------	--	---------	--	--

(72)発明者	ギイ ボッサール	
	スイス国、プロネイ、シュマン デュ パ	
	ラデイ 19	

(72)発明者	エリック レオボルド	
	アメリカ合衆国、カリフォルニア州	
	94086、サニーベイル、アイロンウッド	
	テラス 518-3	

(72)発明者	スーザン トリンボ	
	アメリカ合衆国、イリノイ州 60202、エ	
	バンストン、リッジ アベニュー 737	
	アパートメント 3 エフ	

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **07-048270**

(43)Date of publication of application : **21.02.1995**

---

(51)Int.Cl.

A61K 38/00

A61K 38/00

A23L 1/302

A23L 1/305

A61K 31/70

---

(21)Application number : **06-038274**

(71)Applicant : **CLINTEC NUTRITION CO**

(22)Date of filing : **09.03.1994**

(72)Inventor : **MONTAGNE DIRK H**

**KAMAREI AHMAD R**

**VAUSSARD GUY**

**LEOPOLD ERIC**

**TRIMBO SUSAN**

---

(30)Priority

Priority number : **93 28373** Priority date : **09.03.1993** Priority country : **US**

---

**(54) PROMPTLY USABLE COMPOSITION FOR SUPPLYING HEPATIC PATIENT WITH NUTRIENT**

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject composition useful for hepatitis, hepatocirrhosis, etc., preservable in a liquid form without requiring reformation, excellent in digestibility and absorbability, comprising a lipid source, a carbohydrate source and a protein source containing a fixed amount of a free amino acid.

CONSTITUTION: This composition comprises (A) a lipid source of a mixture of a middle-chain triglyceride and a long-chain fatty acid, (B) a carbohydrate source such as maltodextrin and (C) a protein source containing  $\geq 25\%$  of a free amino acid such as leucine, valine, lysine or arginine. Preferably the component A constitutes 6-18% of calorie component of the composition, the component B constitutes 66-88% and the component C constitutes 6-16%.

\* NOTICES \*

JP0 and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

## CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1]Said constituent which does not require reconstitution but comprises a lipid source,; carbohydrate source, a source of protein provided with a free amino acid at least 25% as a; protein ingredient, and; in an usable constituent the instancy for liver feeding patient supply which can be saved with a fluid form.

[Claim 2]A constituent of claim 1 in which said protein constitutes about 6 to 16% of calorie ingredients of a constituent, lipid constitutes about 6 to 18% of calorie ingredients, and carbohydrate constitutes about 66 to 88% of calorie ingredients of a constituent.

[Claim 3]A constituent of claim 1 in which protein contains whey.

[Claim 4]A constituent of claim 1 in which a free amino acid comprises many sources of protein.

[Claim 5]A constituent of claim 1 in which amino acid comprises 40 to 60% of branched-chain amino acid.

[Claim 6]A constituent of claim 1 in which amino acid contains less than 3% of aromatic series, and ammonia generation amino acid.

[Claim 7]A constituent of claim 1 in which all the vitamins contain at least 100% by U.S.RDA per 1500Kcal of a constituent.

[Claim 8]A constituent of claim 1 whose lipid source is a mixture of inside chain triglyceride and long chain fatty acid.

[Claim 9]A constituent of claim 8 whose ratios of inside chain triglyceride to long chain fatty acid are 1:1 thru/or 3:1.

[Claim 10]A constituent of claim 1 in which fatty acid of the omega 6 thru/or the omega 3 has a ratio of 4:1 in a lipid source.

[Claim 11]the above-mentioned presentation -- a constituent of 1500Kcal -- calcium, phosphorous acid, magnesium, copper, and lo -- gin, iron, and a constituent of claim 1 which

provides 100% of U.S.RDA about zinc.

[Claim 12]A constituent of claim 1 whose osmolarities of the above-mentioned presentation are 500 mOsm/l at least.

[Claim 13]A constituent of claim 1 in which a free amino acid contains leucine, isoleucine, valine, ricin, arginine, proline, glutamic acid, an alanine, threonine, histidine, ASUPA rutin acid, a glycine, serine, methionine, phenylalanine, tyrosine, tryptophan, and cystine.

[Claim 14]In a liquid composition of preservability for nourishing a patient usable instancy, Said liquid composition in which a calorie ingredient of about 6 to 25% of lipid and; constituent comprises [ a calorie ingredient of a constituent to which a majority of the ingredient changes from a crystalline free amino acid ] about 66 to 88% of carbohydrate source, and; in a calorie ingredient of about 6 to 18% of protein, and; constituent.

[Claim 15]A constituent of claim 14 in which said protein contains whey.

[Claim 16]A constituent of claim 15 in which said whey is provided with about 25 to 40% of source of protein.

[Claim 17]A constituent of claim 14 in which said amino acid comprises 40 to 60% of branched-chain amino acid.

[Claim 18]A constituent of claim 14 in which said amino acid comprises less than 3% of aromatic series, and ammonia generation amino acid.

[Claim 19]A free amino acid Leucine, isoleucine, valine, ricin, arginine, Proline, glutamic acid, an alanine, threonine, histidine, ASUPA rutin acid, a glycine, serine, methionine, phenylalanine, tyrosine, tryptophan, and a constituent of claim 14 containing cystine.

[Claim 20]A constituent of claim 14 in which all the vitamins contain at least 100% by U.S.RDA about 1500Kcal of a constituent.

[Claim 21]A constituent of claim 14 whose lipid source is a mixture of inside chain triglyceride and long chain fatty acid.

[Claim 22]A constituent of claim 21 whose ratios of inside chain triglyceride to long chain fatty acid are 1:1 thru/or 3:1.

[Claim 23]said constituent -- per constituent 150Kcal -- calcium, Lynn, magnesium, copper, and lo -- gin, iron, and a constituent of claim 14 which provides 100% of U.S.RDA about zinc.

[Claim 24]In a method of creating liquefied nutrition products usable instancy with preservability, Although it is a small quantity, from a source of protein of said large number to a source of the; aforementioned protein by providing a source of protein which provides a lipid source, provides; carbohydrate source, and contains; crystallinity free amino acid Lipid, Said method of consisting of a; stage which adds whey protein of sufficient quantity to stabilize carbohydrate and a solution which comprises combination of a source of protein.

[Claim 25]How to consist of a stage of administering orally what comprises the following stipulated amounts in a method of nourishing to a liver patient, with a preservability constituent

which does not require reconstitution to a liver patient. Many of the ingredients use as a calorie ingredient of a constituent protein which comprises a crystalline free amino acid, and it is about 66 to 88% considering an abbreviation 6-25%; carbohydrate source as a calorie ingredient of a constituent considering an abbreviation 6-16%; lipid source as a calorie ingredient of a constituent.

[Claim 26]A method of claim 25 that said constituent is prescribed for the patient via a nostril oral stomach-and-intestines meal tube.

[Claim 27]A method of claim 25 prescribed for the patient when said constituent makes a patient drink.

[Claim 28]A method of claim 25 that said constituent gives perfect alimentation to a patient.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JP0 and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

## DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application]This invention relates to the method and constituent for treating a liver patient as a whole. Especially, this invention relates to the oral composition planned for liver patients.

[0002]

[Description of the Prior Art]Liver and the justice of the function have the highest importance for a patient's survival. Since the metabolic turnover of almost all nutrients was managed and the first part is occupied for inactivation of many toxins, liver is one of the most important organs of the body. For example, liver takes charge of about 20% of the basal metabolism of the body.

[0003]Liver extracts much amino acid, carbohydrate, lipid, a vitamin, and a mineral from portal circulation. In the whole metabolism process which is extracted from liver and performed within liver, these nutrients are used as a substrate or cofactor. Composition of plasma proteins and secretion of bile are still more important processes performed by liver.

[0004]However, it may suffer from liver for various injury and a pathogen. General nominal \*\*\*\*\* which includes a series of acute and chronic illnesses with liver disease. These illnesses include hepatitis (viral nature and non-viral nature), liver cirrhosis (liquorishness and non-liquorishness), and liver failure. Liver failure may be accompanied by the complex state of the probably most serious lot that is sick and includes a hepatic encephalopathy, bleeding, a coagulopathy, ascites, icterus, and the hepatorenal syndrome.

[0005]In order to treat liver disease conventionally, many cures have been devised on medicine, but the therapy of liver disease is complicated and difficult for the paradoxical relation between a liver function and a metabolic turnover. Although it is not called all, a great portion of liver disease needs nutrition management, or supports it to it. The illness considered

that nutrition management is the most useful is acute hepatic failure depending on the liver cirrhosis of liquorishness and non-liquorishness, and the obstructive jaundice and a situation. The purpose of such a nutrition treatment changes with illness and patients. Probably because the purpose promotes recovery of health, probably in order to give a nutrition to the body, it is in any.

[0006]Liver disease has an adverse effect on the function of hepatocytes, and the both sides of structure. If it exposes to poison in the state of chronicity like the alcoholic cirrhosis, the inflammation of the portal vein peripheral region of liver will be promoted. As a result, a fibrosing disease progresses, and when the progress becomes large, a channel will blockade. In a result with insufficient regional perfusion, the denaturation of hepatocytes will arise.

[0007]It is going to recover sufficient circulation and the portal hypertension progresses. It is for the chronic portal hypertension to occur, since the shunt of the blood is carried out by portal vein systemic veins. As for the serious complication of the above liver disease, those many happen according to this situation.

[0008]Many substances, for example, amino acid, fatty acid, ammonia, and others will bypass liver for the shunt of portal vein systemic veins. The nervous system is flooded with these substances after that. Many clinical characteristics including change and the brain disorder of a varix occur as a result of a portal vein systemic-veins shunt.

[0009]Many special cacoehymia is related to liver disease. Especially this is applied about the liver disease of chronic character. Such an obstacle The increase in the increase in plasma glucagon, the hyperinsulinism, plasma epinephrine, and the cortisol, The increase in the increase in reduction of the preservation carbohydrate of liver and muscles, acceleration of a glyconeogenesis, hypoglycemia, hyperammonemia, and plasma aromatic amino acid, plasma methionine, glutamine, asparagine, and histidine and reduction of the branched-chain amino acid of plasma are included.

[0010]Conventionally, a series of temporary construction to which most uses a metabolic turnover as a base is advocated about the cause of a disease of a hepatic encephalopathy. For example, it is advocated that accumulation of the excess of nitrogen (ammonia) generation and false neurotransmitter is the cause of being possible.

[0011]Although a series of nutrient prescriptions are devised for liver patients until now, according to an applicant's view, neither of those prescriptions gives a completely satisfying effect. There are an amine aid (registered trademark; Kendall McGraw) and TORAVA soap (registered trademark; Klin tech nutrition company) in such a prescription.

[0012]One of the faults of these prescriptions is that they cannot use it immediately. Rather, they are the powdered things which must mix and carry out the reconstitution before use. The powder which requires mixing makes the fault that sterilization, time and effort, and time must be taken into consideration.



[0013]Although an immediately usable prescription is just going to be expected dramatically desirably to powder, if it is going to create it, there are some difficulties. Those difficulties have barred creating the oral prescription of liver disease that it can perform and immediately usable, as long as an applicant believes. The instability of the solution containing a crystalline free amino acid is contained in those difficulties.

[0014]Therefore, the necessity of receiving the nutrient prescription in which it was improved for liver patients exists.

[0015]

[Means for Solving the Problem]This invention includes providing a liver patient-oriented immediately usable oral composition especially as the part. When using the presentation as auxiliary or overall oral supply of food by a prescription whose calorie density it is perfect nutritionally and is high, it is preferred. When especially the above-mentioned presentation satisfies requirements for a liver patient who needs to supply a nutrition, it is suitable. In contrast with the present liver disease prescription, the presentation can be used immediately and does not need reconstitution and mixing.

[0016]This invention provides a prescription usable instantly including a source of protein which contains at least 25% of that total protein ingredient as a crystalline free amino acid for this purpose. As for many of especially sources of protein, it is desirable as a crystalline free amino acid for not less than 50% to exist. For example, about 75% of protein is given as a crystalline free amino acid.

[0017]For example, the above-mentioned presentation uses 6 to 16% of calories as protein, and contains about 6 to 18% as lipid by using about 66 to 88% as carbohydrate. As for the above-mentioned presentation, it is desirable for a vitamin in a 1000 ml (1500Kcal) product and the amount of minerals to fill 100% of U.S. RDA, or to exceed it.

[0018]As for especially protein, it is desirable to give in a form which combined a crystalline free amino acid and quality whey protein. Combination of amino acid is abundant in branched-chain amino acid (about 40 to 60% of whole-amino-acid content), and is desirable. [ of a thing with little (it is desirable to use less than 3% of whole-amino-acid content) aromatic series and ammonia generation amino acid made like ] an example -- carbohydrate -- digestion -- it supplies in forms of easy malto dextrin and starch. For example, lipid is supplied as inside chain triglyceride (about 50 to 75% of lipid sources), a canola oil and corn oil, and a mixture of a soybean lecithin. that to which the above-mentioned lipid source supplied essential fatty acid with sufficient balance again -- absorption -- it supplies in a form of a lipid source which can oxidize [ that it is easy and ].

[0019]For example, a ratio of fatty acid of the omega 6 - the omega 3 sets the above-mentioned lipid source to about 4:1. The above-mentioned presentation in particular does not have gluten, and there are few amounts of sodium.

[0020]This invention also provides a liver patient's therapeutic method with a preparation method of a liver patient-oriented nutrition prescription again.

[0021]An advantage of this invention provides an improved presentation which utilizes and metabolizes omega 6 and omega 3 fellows' therapy.

[0022]An advantage of this invention is that especially it can provide a liver patient-oriented oral meal usable instantly.

[0023]Especially an advantage of this invention is a point given so that a presentation of this invention may satisfy requirements of a liver patient.

[0024]An advantage of this invention is being able to provide a prescription stable and usable instantly containing a protein ingredient which contains not less than 50% of the ingredient as a crystalline free amino acid.

[0025]An advantage of this invention is providing a protein ingredient planned so that intake to people of protein intolerance might be restricted, although a presentation of this invention satisfies nutritional requirements, promotes a muscular metabolic turnover and makes ammonia generation the minimum.

[0026]an advantage of this invention -- it -- digestion -- it is easy and is the point of providing a presentation containing good carbohydrate of absorptivity.

[0027]Another advantage of this invention is a point that a risk of the above-mentioned presentation lacking lactose in an example, and making symptoms of lactose intolerance is removable.

[0028]an advantage of this invention -- absorptivity -- good -- oxidation -- while being an easy calorie source, it is the thing [ using a part and providing ] about chain triglyceride.

[0029]An advantage of this invention is that the above-mentioned presentation provides at least 100% of U.S. RDA about a vitamin and a mineral.

[0030]An advantage of this invention is a point that the necessity that the above-mentioned presentation was increased by most patients' stress can be satisfied.

[0031]Especially this invention provides an oral composition planned for liver patients.

[0032]It is nutrition top completeness, the presentation has high calorie density, and when carrying out oral supply of food auxiliary or extensively also in taking orally also with a tube, it is preferred. Especially the above-mentioned presentation is fitted so that requirements for a liver patient who needs to supply a nutrition may be satisfied.

[0033]In contrast with the present liver disease prescription, it is usable to instantly in this presentation. Since this product has good preservability, it is not provided in a powdered form to a patient or a health practitioner. Therefore, this presentation does not require reconstitution by patient or a health practitioner. The above-mentioned presentation can provide enough crystalline free amino acids to use it as a perfect liver disease constituent on nutrition in addition, although it is usable instantly.

[0034]For example, the above-mentioned presentation contains about 6 to 18% of calorie as about 66 to 88% of calorie, and a lipid source as about 6 to 16% of calorie, and a carbohydrate source as a source of protein. A good example constitutes the above-mentioned presentation from about 12% as about 77% of calorie, and lipid as about 11% of calorie, and carbohydrate as protein. It has suited so that the above-mentioned presentation may satisfy the necessity for a liver patient. As a paragraph of conventional technology described, these patients have \*\*\*\*\* fear in a series of obstacles.

[0035]For a fundamental role of liver achieved in a metabolic turnover of almost all nutrients, liver disease has a possibility of exposing nutriture to danger easily. Therefore, in a liver patient, undernutrition is common. About alcoholic cirrhosis accompanied by serious liver disease, it is estimated from before that 10 to 100% of such patients have undernutrition. Please MAKURUSHU outside refers to nutriture, and generating and a mechanism (1984 (piece) outside a metabolic turnover in liver disease, a nutrition, and E. Holum, P5-15) of undernutrition in liver disease evaluation. This undernutrition is a fall of anorexia, a shortage of alimentation, dyspepsia, and a food intake, and a thing which probably develops as a result of an increase in energy expenditure.

[0036]A shortage of absorption also often occurs about a person of undernutrition especially by a liver patient. A shortage of absorption of a fat is often seen and it is proved by a certain investigation that fat absorption of eight examples is insufficient among liver cirrhosis by undernutrition of 13 examples. (A shortage of absorption in the outside of ROMI, and a liver patient, a nutritional unusual Italy gastroenterology magazine, 1990; 22:118-123).

[0037]The liver disease constituent of this invention needs to enable sufficient energy ingestion to support protein composition. Amino acid will be used, in order to support energy need as an energy intake is unsuitable. On the contrary, when there are too many calorie intakes, a fat will be accumulated into liver. A presentation of this invention provides normal nutriture and supports reproduction of hepatocytes.

[0038]Although most stable cirrhotic patients do not have a clear problem when they do digestion of protein and the amino acid, investigation has reported a distribution obstacle of such a patient's plasma amino acid. Please Morgan outside refers to a plasma amino acid pattern (gut 1982;23:362-370) in liver disease. this report notice has suggested change of presentation practical use of amino acid. For example, leucine, isoleucine, and a valine concentration level of plasma of a liver patient are low. Concentration of methionine, aromatic amino acid, i.e., tryptophan, tyrosine, and phenylalanine is high. Especially a presentation of this invention conforms so that these abnormalities may be corrected.

[0039]Of a calorie ingredient, a presentation of this invention uses 6 to 16% of a constituent as protein, and provides by carrying out it. In a good example, it is provided of a calorie ingredient as protein (1500Kcal) 11% of whose presentation is 40g per protein or liter.

[0040]According to this invention, especially protein comprises 50% of crystalline free amino acid at least 25%. In a good example, proteinic [ most / 75% of ] is crystalline free amino acids. It was stable enough and by providing about 20 to 25% of protein as whey and other protein showed that abundant sources of protein of a free amino acid were acquired.

[0041]Special thing of protein which indispensable and is provided as a mixture of dispensable amino acid and whey protein is desirable. Especially amino acid distribution has offset an amino acid obstacle related to liver disease, when branching chain amino acid is as abundant as about 40 to 60% (50% is the most desirable) and makes AMMONOTERU (ammonotelic) amino acid low (3%). Although all the protein ingredients satisfy nutritional requirements, muscular assimilation is promoted and ammonia generation is made into the minimum, it has planned so that intake to people of protein intolerance may be restricted.

[0042]Use of concentration branched-chain amino acid is advantageous about especially a therapy of a hepatic encephalopathy. Branched-chain amino acid promotes recovery conjointly with other therapies to it, and it is thought that such a curative effect can be heightened. Branched-chain amino acid lowers catabolism, raises composition of liver protein and muscular protein, and can act as an energy substrate of the muscular system. Ammonia generation can also be lessened if branched-chain amino acid is given as a substrate. The branched-chain amino acid can raise balance of nitrogen.

[0043]A protein limit amount below quantity required in order to maintain a body quantity to be stored is prescribed during the brain disorder in many cases (protein below 0.8 g per Japanese hit kg). However, for this reason, nitrogen balance becomes negative, weight of the body which became thin is lost further, and, probably condition of disease becomes more serious nutriture and often further eventually. Therefore, according to this invention, protein intake is made to agree to requirements carefully so that optimal degree of saturation that a negative clinical result serves as the minimum may be obtained. Amino acid distribution is fitted so that requirements for protein may be satisfied and change of sick relation in an amino acid metabolism may be corrected.

[0044]One of the main metabolic turnover defects of a liver patient is glucose intolerance. In such a patient, a rise of glucagon, free fatty acid, and a growth hormone is observed in common, a high insulin level is maintained, and there is work which worsens glucose intolerance.

[0045]A presentation of this invention provides about 66 to 88% of calorie ingredients as carbohydrate. In a good example, the presentation provides 77% of calories. That is, 290 g (1500Kcal) of carbohydrate is provided per liter. In a good example, carbohydrate is provided in forms of malto dextrin and denaturation cornstarch. these -- digestion -- it is easy and absorption is good.

[0046]Most above-mentioned presentations do not have lactose. For this reason, a risk of a

liver patient developing condition of lactose intolerance is removed.

[0047]Absorption of lipid of primary disturbance of lipid metabolism [ in / about a lipid component / a liver patient ] is insufficient. a cause that absorption of a fat is insufficient -- character and seriousness of liver disease -- \*\*\*\* -- it is various. Although nonalcoholic cirrhosis shows the usual alimentary canal organization, alcoholic cirrhosis shows proof of jejunum damage. A fall of composition of both test subject groups of bile salt tends to be seen, and, also in it, \*\* will participate in a shortage of absorption of a fat.

[0048]For example, a presentation of this invention gives about 6 to 18% of calories as lipid. However, the above-mentioned presentation can give 25% of calories as lipid. In a good example, the above-mentioned presentation provides 21 g per 12%, i.e., a liter, of a calorie ingredient of lipid (1500Kcal) in a form of lipid. A good example constitutes a lipid component from a blend of inside chain triglyceride oil and long chain fatty acid.

[0049]As for a blend of inside chain triglyceride and long chain triglyceride, it is desirable to consider it as a ratio of 1:1 thru/or 3:1. In a good example, a blend of a ratio of 65:34 of inside chain triglyceride oil to long chain fatty acid is provided.

[0050]inside chain triglyceride has good absorptivity -- oxidation -- it is an easy calorie source. If inside chain triglyceride is replaced by long chain fatty acid that an applicant thinks, it will be thought that steatorrhea is saturated for some patients. In a series of liver patients (considered at least 10%), steatorrhea is serious.

[0051]In order to provide essential fatty acid, for example, a canola oil, milk fat, corn oil, and (or) a soybean lecithin are given. In the case of 4:1, it is the most desirable although giving at a rate of 3:1-5:1 is desirable as for linolic acid and linolenic acid.

[0052]As for a liver patient, it is common that irregularity of vitamin nutriture is shown. However, it is dramatically difficult to evaluate a liver patient's vitamin and a mineral state. Plasma measured value generally used receives a serious change by a shunt of portal vein systemic veins, and hepatocyte degeneration. It is difficult for seriousness with a liver patient's insufficient vitamin mineral to be correctly characterized by it, since a fall of a synthesis function of built-in protein also affects vitamin concentration of plasma.

[0053]However, it is clear that vitamin nutriture below the optimal is common in a liver patient. Generally, RIBOKURABIN, nicotinamide, pantothenic acid, the vitamin B 16, B12, and a liver quantity to be stored of vitamin A are used up in many cases. Please Loewi outside refers to a vitamin and a hepatopathy (Am, J.Clin, Nutur, 1970; 23; 493-499). Absorption of the whole fat soluble vitamin is also damaged according to liver disease.

[0054]A state of vitamin A is spoiled by liver disease in many cases, and sick seriousness and a type are an important determinant of the importance.

[0055]A shortage of fat absorption accompanying a shortage of bile acid also has the work which pushes lack of vitamin A.

[0056]Usually, vitamin D3 is conveyed by hepatic tissue. Vitamin D3 is changed into 25-HIDOROSHIKI vitamin D3 within liver. An activity gestalt (1, 25 hydroxyvitamin D 3) of a vitamin is based on a hydroxylation stage generated within liver. Liver disease spoils taking out of 25 HIDOROSHIKI vitamin D3 from liver. Outside of HEPUNA G. Please refer to abnormalities (Am.J.Dig.Dis., 1976; 21; 527-535) of a vitamin D metabolic turnover in a cirrhotic patient. Therefore, although a liver patient has a normal blood serum vitamin D level, an organization quantity to be stored has a possibility that it may have decreased. Similarly, a state of vitamin E also gets worse according to liver disease. This is applied about especially a patient to whom a shortage of absorption and the amount of bilification fell. A state of a vitamin K also gets worse. This is based on both a shortage of absorption, and cholestasis. In particular, in the case of pyridoxine, thiamin, a folate, riboflavin, and vitamin B12, nutriture of water soluble vitamin is checked similarly. Shortages of a folate are a liver patient and abnormalities especially most generally [ in the case of alcoholic cirrhotic patients ] seen. As a result of folate intake's being below normal clinically, it carries out for three to six weeks, and ischemia occurs. There is a possibility of also generating shortage of vitamin B12, in chronic liver disease. In a liver patient, nutriture of a mineral is also unusual. A liver enzyme needs a series of trace elements, i.e., zinc, copper, nickel, selenium, chromium, and cobalt as cofactor. Liver cirrhosis will use up easily a liver quantity to be stored especially zinc, and copper of these minerals. Those lack and consumption will delay restoration of an organization and will cause a strange rule of nervous tissue.

[0057]Low NATORIMU \*\* is a condition comparatively generally seen in a cirrhotic patient. This state advances conjointly with an increase in the whole sodium pool of the inside of the body which produces body fluid isolation. It seems that excess of sodium is produced from an increase in aldosterone formation. It is required to reduce the amount of sodium intake and to reduce ascites and an edema.

[0058]Hypokalemia is a condition often among cirrhotic patients seen. When not managing appropriately, hypokalemia nature alkalosis advances and there is a possibility that a hepatic encephalopathy may advance or get worse. Therefore, it is important to control meal intake of calcium to other minerals.

[0059]Storage of calcium, phosphorous acid, and magnesium is also consumed for liver disease. This consumption has a series of obstacles, for example, a possibility that it may be connected with metabolic \*\*\*\*.

[0060]This invention is 1500Kcal. Even if small [ except for vitamin C / per all the vitamins ] to inside (1000 ml), it is desirable to provide 100% by U.S.RDA. Vitamin C is provided by at least 150% of U.S.RDA, in order to answer the necessity of having been increased by most patients' stress.

[0061]the above-mentioned presentation -- U.S.RDA -- 100% of calcium, Lynn, magnesium,

copper, and lo -- gin, iron, and zinc are provided by 1500Kcal (1000 millimeters). In a good example, manganese with a concentration of about 4 mg [ per 1500Kcal ] is provided. As for the above-mentioned presentation, it is also desirable to give about 400 mg [ per 1500Kcal ] Kolin.

[0062]About 80 mg per 250 ml of sodium, 330 mg of calcium, and a 375-mg chloride are given. Flexibility on electrolysis solution management is obtained with such concentration.

[0063]About requirements for a liver patient's taurine, and a rate of carnitine, it is hardly known. It turned out that a taurine quantity to be stored is stopped about a patient who has absorption insufficient symptoms. It is known that liver failure will spoil taurine synthesis. When a liver function is unusual, a biosynthesis of carnitine also falls. As for a presentation of this invention, it is desirable to give about 120 mg per 1500Kcal of taurine and 120 mg of carnitine.

[0064]For example, although an example of a presentation of this invention is shown below, it is not limited to it.

[0065]

Presentation protein of 1000 ml (Nx5.8). g 40.00 carbohydrate g 290.00 fat . g 21.20 mineral g 8.00 moisture . g 761.60 energy Kcal 1500.00. KJ 6280.00 vitamin A IU 5000.00. mcgRE 1500.00 vitamin-D IU. 400.00 mcg 10.00 vitamin-E . IU 30.00 vitamin-K mcg 120.00 vitamin-C mg 96.00 thiamin (B1) mg 1.52 riboflavin (B-2) mg 1.72 nicotinic acid (PP) mg 20.00 vitamin (B6) mg. 2.00 leaves Acid mcg 400.00 pantothenic-acid . mg10.00 vitamin-B12 mcg 6.00 biotin . mcg 300.00 Kolin mg400.00 taurine . mg 120.00L-cull thynnine mg. 120.00 sodium mg 320.00 potassium . gin mcg 152.00 iron mg 18.00 manganese m 1320.mg00 chloride [ ] -- mg 1500.00 calcium mg 1000.00 Lynn mg 1000.00 magnesium mg 400.00 copper mg -- 2.00 lo. g 4.00 zinc mg 15.20 density-1125g[l. ] pH6.8 fat presentation [ of 1000 ml ] all fat g 21.2MCT g 13.76 canola oil g 4.18 corn-oil g 1.12 milk fat g 1.12 lecithin . g 1.12 linolenic-acid g 1.58 vitamin-E IU 30 vitamin E : linolenic acid-1 g IU/gm fat presentation rate MCT 66% (energy from a fat 63%)

Canola oil 19% (energy from a fat 20%)

Corn oil 5% (energy from a fat 5.5%)

Milk fat 5% (energy from a fat 5.5%)

Lecithin 5% (energy from fat 6%) whole 100% Whole 100% fatty acid composition (from a standard value to calculation)

Fatty acid composition Calculation from a standard value The whole fatty acid comparatively . g / liter \*\*\*\*\* Acid (C<sub>4</sub>::0). 0.13 0.03 caproic-acid (C<sub>6</sub>::0). 0.72 0.14 caprylic-acid (C<sub>8</sub>::0). 38.36 7.42 capric-acid (C<sub>10</sub>::0). 27.02 5.23 lauric-acid (C<sub>12</sub>::0). 1.43 0.28 myristic-acid (C<sub>14</sub>::0). 0.47 0.09 pulmitic-acid (C<sub>16</sub>::0). 2.80 0.54 stearic-acid (C<sub>18</sub>::0) 1.160.22 saturation total amount 72.09 13.95 unsaturation palmitoleic acid (C<sub>16</sub>:1) 0.25 0.05 oleic-acid (C<sub>18</sub>:1). 16.74 3.24



linolic-acid ( $C_{16}$ :2). 8.38 1.62 linolenic acid ( $C_{18}$ :3). 2.16 0.42 erucic acid (.)  $C_{22}$ :1 0.400.08  
 unsaturation total amount 27.93 Source of 5.41 protein presentation protein free amino acid [ ]  
 -- 77% lactic acid -- protein 23% nitrogen / energy ratio 1:217 nitrogen / nature energy ratio  
 (gN/Kcal) of nonprotein 1:194 amino. Acid presentation 100 Kcal 1500Kcal. 250 ml 1000mlL-  
 leucine gm. 0.62 9.32 2.33 9.32. L-isoleucine gm 0.51 7.72. 1.93 7.72 L-valine gm0.41. 6.20  
 1.55 6.20 L-Rui Singh . gm 0.33 5.00 1.25 5.00. L-arginine gm 0.32 4.80. 1.20 4.80 L-proline  
 gm. 0.17 2.48 0.62 2.48. L-glutamic acid gm 0.14 2.08. 0.52 2.08 L-alanine gm. 0.13 1.88 0.47  
 1.88. L-TORENION gm 0.10 1.52. 0.38 1.52 L-hysteries TOJIN gm. 0.10 1.44 0.36 1.44. L-  
 Asper phosphoric acid gm 0.07 1.04. 0.26 1.04 L-glycine gm. 0.05 0.76 0.19 0.76 L-serine gm  
 0.04 0.64 0.16 0.64 L-methionine gm 0.04 0.56 0.14 0.56 L-phenylalanine gm 0.03 0.40 0.10 0.40 L-  
 tyrosine. gm 0.02 0.32 0.08 0.32. L-TORIPUTOFEN gm 0.02 0.24. 0.06 0.24 L-cystine gm.  
 0.01 0.16 0.04 The 0.16 main mineral 100. Kcal 1500Kcal 250ml. 1000-ml sodium mg 21.33.  
 320.00 80.00 320.00. mmol 0.93 13.92 3.48. 13.92 Potassium mg 88.00. 1320.00 330.00  
 1320.00. mmol 2.25 33.76 8.44. 33.76 Chloride mg 100.00. 1500.00 375.00 1500.00. mmol  
 2.82 42.32 10.58. 42.32 Calcium mg 66.67. 1000.00 250.00 1000.00. mmol 1.67 25.00 6.25.  
 25.00 Lynn mg 66.67 1000.00. 250.00 1000.00 mmol 2.15 32.24 8.06 32.24 magnesium mg  
 26.67 400.00 100.00 400.00 mmol 1.10 16.44 4.11 16. 44 Base-excess 1 mmol 0.36. 5.36  
 1.34 5.36 Kidney solute burden 2mOsm. 21.20 318.00 29.50 318.00 electrolysis-solution ratio  
 Na/K (3) : 0.4(Na+K) /C1 (3) : 1.1 Ca/P (4): 1.0 osmolarity osmolarity 525 and mOsm/l  
 osmolality . An osmolarity of a fluid diet more than 690 and mOsm/kg  $H_2O$  is important. Since  
 a diet of a hypertonicity is the unpleasant cause of cholera or intestines for a patient by oral  
 supply of food, it needs to dilute and give a hyperosmolarity prescription first and needs to  
 increase to the maximum intensity gently. When a patient has not taken a complete-recovery  
 diet, as for a patient, the energy is not satisfying the necessity for protein, a mineral, and a  
 vitamin, either. Proof which has influence with hyperosmolarity foods harmful to a  
 gastrointestinal tract also exists.

[0066]Although it is desirable that it is at least 500 mOsm(s)/a liter as for an osmolarity of the  
 above-mentioned presentation, in a good example, it is 525 mOsm(s)/a liter (690 mOsm/kg  
 water). This is not considered that in the case of a blood serum perviousness is high (a 260 to  
 280 mOsm/ml osmolarity, 280 to 300 mosmol/kg osmolality water), and also causes any  
 problem.

[0067]

[Effect of the Invention]This invention also provides a liver patient's therapeutic method with  
 the preparation method of a liver patient-oriented nutrition prescription.

[0068]The advantage of this invention provides the improved presentation which utilizes and  
 metabolizes omega 6 and omega 3 fellows' therapy.

[0069]The advantage of this invention is that especially it can provide a liver patient-oriented



oral meal usable instancy.

[0070]Especially the advantage of this invention is a point given so that the presentation of this invention may satisfy the requirements of a liver patient.

[0071]The advantage of this invention is being able to provide the prescription stable and usable instancy containing the protein ingredient which contains not less than 50% of the ingredient as a crystalline free amino acid.

[0072]The advantage of this invention is providing the protein ingredient planned so that the intake to people of protein intolerance might be restricted, although the presentation of this invention satisfies nutritional requirements, promotes a muscular metabolic turnover and makes ammonia generation the minimum.

[0073]the advantage of this invention -- it -- digestion -- it is easy and is the point of providing the presentation containing the good carbohydrate of absorptivity.

[0074]Another advantage of this invention is a point that a risk of the above-mentioned presentation lacking lactose in an example, and making the symptoms of lactose intolerance is removable.

[0075]the advantage of this invention -- absorptivity -- good -- oxidation -- while being an easy calorie source, it is the thing [ using a part and providing ] about chain triglyceride.

[0076]The advantage of this invention is that the above-mentioned presentation provides at least 100% of U.S. RDA about a vitamin and a mineral.

[0077]The advantage of this invention is a point that the necessity that the above-mentioned presentation was increased by most patients' stress can be satisfied.

---

[Translation done.]